

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

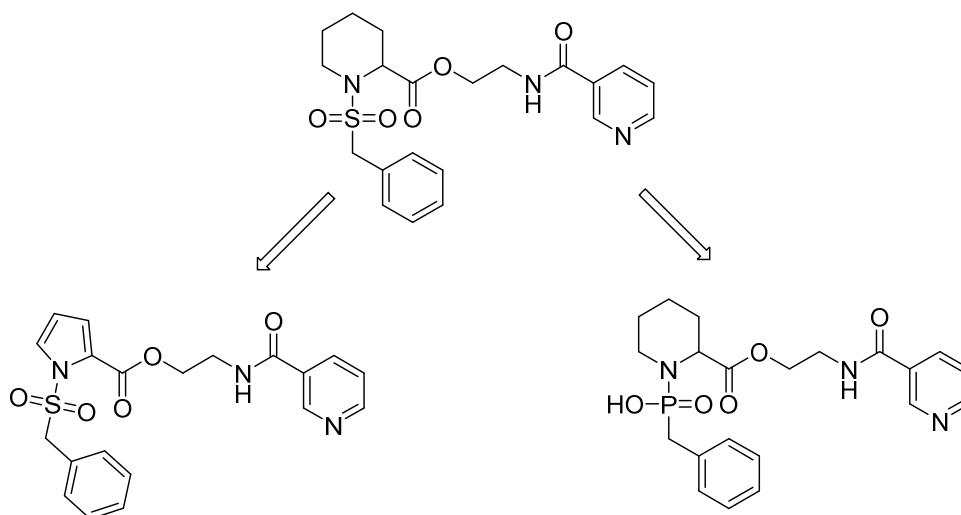
Školitelé: Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe

PharmDr. Jaroslav Roh, PhD

Kandidát: Josef Škoda

Název diplomové práce: Syntéza pyrrolových inhibitorů potenciátorů infekitivity makrofágů

Bakterie *Burkholderia pseudomallei* a *Legionella pneumophila* způsobují závažná infekční onemocnění jako legionelózu (legionářskou nemoc) a melioidózu, u kterých je i dnes vysoká mortalita. Zatímco legionářská nemoc se při akutním průběhu manifestuje podobně jako zápal plic, melioidóza může mít různý průběh s nespecifickou fází následovanou multiorgánovým postižením a septickým šokem. Gramnegativní bakterie *B. pseudomallei* a *L. pneumophila* jsou citlivé pouze k některým rezervním antibiotikům, dále hrozí riziko rezistence, která by byla významným problémem. Pro tyto patogeny se jeví jako výhodný farmakoterapeutický cíl jejich virulenční faktor zvaný potenciátor infekitivity makrofágů (MIP). MIP protein je peptidyl-prolyl *trans/cis* izomeráza, pro tyto patogeny je důležitým faktorem šíření a průniku tkáněmi. MIP protein patří do rodiny FK506 binding protein (FKBPs), tvořící stabilní komplexy s jeho inhibitory takrolimem a rapamycimem, které však jsou jako imunosupresiva v léčbě infekcí kontraindikovány. Efekt inhibice MIP proteinu ale dokazuje, že je tento protein vhodným farmakologickým cílem.



Obrázek 1. Analogy inhibitorů Mip proteinu

Před nedávnem bylo zjištěno, že inhibice MIP proteinu je u rapamycinu vázána na strukturu pipekolové kyseliny. Skupina prof. Holzgrabe připravila knihovnu inhibitorů MIP proteinu se strukturou pipekolové kyseliny, které nevykazují imunosupresivní aktivitu. Cílem mé práce bylo rozšířit řadu potenciálních inhibitorů o pyrrolové a fosfoamidové analogy (Obr. 1).

V první části práce jsem pracoval na syntéze analogů dříve připravených inhibitorů, u kterých byla struktura pipekolové kyseliny zaměněna za 1*H*-pyrrol-2-karboxylovou kyselinu. Tato syntéza byla problematická z důvodu nízké reaktivity a stability produktů, nicméně se podařilo připravit jeden analog. V druhé části jsem připravoval analogy, kde byla sulfonamidová skupina zaměněna za fosfoamidovou. Syntéza těchto derivátů byla neúspěšná z důvodu vysoké hydrofility, složité detekce a separace produktů. Díky mé práci bude možno připravit další pyrrolové analogy a testovat jejich aktivitu na MIP proteinu, dále vycházet z výsledků syntézy fosfoamidových analogů a případně zvolit přípravu jejich lipofilnějších analogů.